

비 경장 영양 관련 간질환

임진홍

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 간담췌외과학교실

Parenteral Nutrition-associated Liver Disease

Jin Hong Lim, M.D.

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Parenteral nutrition-associated liver disease (PNALD) is frequently observed in patients who require long-term parenteral nutrition. PNALD is diagnosed by clinical presentation, biochemical liver function test, long-term usage of parenteral nutrition, and negative workup for other liver diseases. Pathogenesis of PNALD is multifactorial and includes prematurity, nutritional excess, sepsis, and lack of enteral nutrition. Since PNALD was first reported more than 30 years ago, there have been various attempts to find effective treatments for PNALD. Cyclic parenteral nutrition and use of ω -3 polyunsaturated long-chain fatty acids (ω -3 PUFA) instead of ω -6 PUFA were reported worldwide as effective treatments. This article reviews the literature relating to PNALD. (*Surg Metab Nutr* 2017;8:7-12)

Key Words: Parenteral nutrition, PNALD, PNAC, IFALD

서론

비 경장 영양(parenteral nutrition, PN)은 1960년대 정맥으로 영양을 공급하는 기술이 보고되면서 시작되었다.[1,2] 현재 외과 환자에서 비 경장 영양은 수술 전 영양 결핍 상태이면서 경장공급이 불가능한 환자, 수술 후 경장 영양 공급이 불가능하거나 경장영양 공급시에도 필요 영양의 60% 이상을 주기 힘든 환자에서 시행하게 되며 정맥을 통해 공급하여 경 정맥 영양으로 불리기도 한다.[3] 1971년 세인트루이스 대학에서 미숙아에서 비 경장 영양 중 발생한 간질환 합병증에 대한 증례가 최초로 보고된 이후로,[4] 장기간 비 경장 영양 공급을 시행할 경우 간질환이 발생할 가능성이 매우 높다고 알려져 있다.[5] 비 경장 영양 관련 간질환(PN associated liver disease, PNALD)은 그동안 비 경장 영양 관련 담즙 울체(PN associated cholestasis, PNAC), 비 경장 영양 관련 간 손상(PN associated Liver

injury, PNALI) 및 장기능 이상과 관련된 간질환(Intestinal failure associated liver disease, IFALD) 등 여러가지 이름으로 불려오고 있다.[6-8] 비 경장영양 관련 간질환은 지속적인 비 경장 영양을 받는 환자에서 다른 간 질환이 없음에도 담즙 배설의 감소 혹은 기계적 폐쇄에 의한 질환으로 정의되고 있으며 비 경장 영양을 멈추고 경장 섭취를 늘리는 경우 호전된다.[9] 이 종설에서는 비 경장 영양 공급 시 발생할 수 있는 간 질환의 위험 인자에 대해 살펴보고 적절한 치료 방법에 대해 논하고자 한다.

본론

1. 진단

비 경장 영양 관련 간질환을 진단하기 전에 첫번째로 다른 원인의 간 질환을 배제하여야 한다. 일반적으로 다른 원인 없이

Received June 10, 2017. Accepted June 20, 2017.

Correspondence to: Jin Hong Lim, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea
Tel: +82-2-2019-3895, Fax: +82-2-3462-5994, E-mail: doctorjin@yuhs.ac

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyrights © The Korean Society of Surgical Metabolism and Nutrition

직접 빌리루빈(direct bilirubin) 수치가 2~3 mg/dl 이상 증가할 경우 비 경장 영양 관련 간질환으로 진단하는 것이 일반적이다.[5,9-11] 비 경장 영양 관련 간질환에서 간 조직 검사는 일반적으로 시행하는 검사는 아니지만, 비 경장 영양 관련 간질환을 가진 환자에서 간 조직 검사를 시행하였을 때, 간 조직 검사상 간문맥 주위 염증(periportal inflammation) 소견이 관찰되며 질환의 진행이 계속되면 간세포내 담즙 울체(canalicular cholestasis) 및 담전 소견(accumulation of bile pigment) 그리고 간세포의 팽창 소견(ballooning hepatocytes)이 관찰되었으며 질환이 더욱 심화된 환자에서 만성 염증 침윤 소견(Chronic inflammatory infiltrate) 및 간 섬유화(lobular fibrosis) 소견이 관찰되었다.[12,13]

2. 혈액학적 검사

비 경장 영양을 공급받는 환자에서 혈액학적 검사상 간기능 검사 결과는 다양한 원인에 의해 변할 수 있지만, 장기간 비 경장 영양 공급시 간기능 검사상 아스파르테이트 아미노전달 효소(aspartate transaminase, AST) 및 알라닌 아미노전달 효소(alanine transaminase, ALT)의 상승이 처음 나타나는 것이 일반적이다. 더욱 장기간 비 경장 영양 공급시에는 담즙정체에 의한 감마 글루타밀 전이효소(gamma-glutamyl transferase, γ GT) 및 알칼리성 인산가수 분해효소(alkaline phosphatase, ALP)의 상승이 나타나게 되는데 이 두 효소의 상승은 비 경장 영양 간질환의 초기 표지자로 알려져 있다.[14-16] 빌리루빈 수치는 그 이후에 증가하는 것으로 알려져 있는데 성인에서 보다 소아에서 빈번하게 발생한다.[17]

3. 위험인자

비 경장 영양 관련 간질환은 나이, 비 경장 영양 공급 기간, 비 경장 영양의 구성 성분 등과 밀접한 관련이 있으며 여러가지 위험인자들이 복합적으로 작용하여 나타나는 것으로 알려져 있다.

4. 미성숙(prematurity)

소아에서 비 경장 영양 관련 간질환의 발생율이 더 높은 것으로 알려져 있다. 유병율은 소아에서 40%~66%, 성인에서는 15%~40%로 보고되고 있다.[5] 미숙아에서 비 경장 영양시 출생 체중 1,000 g 이하의 50%에서 담즙 정체 간질환(cholestatic liver disease)이 나타난다고 보고되고 있으며, 출생 체중 1000 g~2000 g에서는 15%에서 나타난다고 보고 되고 있다.[18] 이것은 미숙아에서 담즙분비기관이 완전히 발달하지

못한점, 구장 섭취가 힘든점, 폐혈증 발생 가능성이 높은점 등 많은 위험인자를 가지고 있기 때문인 것으로 알려져 있다.[19-21]

5. 영양과잉(nutrient excess)

비 경장 영양시 영양 공급을 위해 수액내 지질 유제(fat emulsion, FE)를 혼합하여 주는 것이 일반적으로, 에너지 공급을 탄수화물 위주로 이루어질 때는 혈중 인슐린 농도를 증가시켜 미토콘드리아의 지방 산화(mitochondrial fatty oxidation)를 억제하여 간세포내 지방의 축적을 야기한다. 하지만 과도한 지방 공급 역시 지방간(hepatosteatosis)을 유발하는 것으로 알려져 있다.[22] 특히 대두에서 추출하여 만든 지질 유제의 구성 성분인 오메가 6 고도 불포화 지방산(ω -6 polyunsaturated fatty acid, PUFA)은 신생아나 장기간 비 경장 영양시 담즙정체의 위험 인자로 담즙 분비 능력을 손상시키고 염증반응을 일으키며 면역 기능을 손상시키는 것으로 알려져 있다.[23] Diamond 등[24]에 의하면 신생아에서 하루 2.5 g/kg 이상의 비 경장 지방 공급시 5.9 mg/dl이상의 고 빌리루빈 혈중의 발생가능성이 높아진다고 보고하였으며, Cavicchi 등[25]은 성인에서 하루 1 g/kg 이상의 비 경장 지방 공급이 비 경장 영양 관련 간질환과 관련되어 있음을 보고 하였다. 또한 동물 실험에서 정맥적 지질 유제 공급이 비 경장 영양 관련 간질환과 밀접한 관계가 있으나 경구 섭취시에는 영향이 없는 것으로 나타났다.[25,26]

6. 미세영양소 결핍(micronutrient deficiency)

콜린(choline)이나 타우린(taurine) 같은 미세영양소의 결핍은 비 경장 영양 관련 간질환의 인자로 알려져 있다. 콜린은 신경전달물질인 아세틸콜린(acetylcholine)의 전구체로서 메티오닌(methionine)에 의해 합성될 수 있으나 장기간 비 경장 영양 공급을 시행한 환자의 90%이상에서 부족한 것으로 보고되고 있으며,[27] 메티오닌이 간문맥이 아닌 정맥으로 공급시 콜린의 합성이 부족할 수 있다고 알려져 있다.[28] 콜린의 결핍은 지방간을 초래할 수 있으나 비 경장 영양 공급시 콜린을 추가함으로써 극복될 수 있다.[29] 메티오닌으로부터 합성되는 타우린은 미숙아에서 필수적인 요소로 시스테인(cysteine)이 전구체로 알려져 있으며 미숙아에서는 시스타티오닌 분해효소(cystathionase)의 결핍으로 인해 감소한다.[30] 타우린은 담즙산의 합성과 담즙의 배설과 관련되어 있으며,[31] 콜린과 마찬가지로 비 경장 영양에 미량 첨가함으로써 비 경장 영양 관련 간질환을 방지할 수 있다.[32]

7. 패혈증(sepsis)

비 경장 영양 공급은 영양 공급을 위한 정맥 카테터가 반드시 필요하며 장기간 비 경장 영양 공급시 카테터로 인한 감염 및 패혈증의 위험성이 높아진다.[33] 이러한 패혈증은 담즙 정체를 야기시키는 것으로 알려져 있으며,[34,35] Diamond 등[24]은 패혈증 쇼크시 비 경장 영양 관련 간질환의 위험도가 3.2배 증가하는 것으로 보고하였다. 내독소(endotoxin)에 의해 활성화된 전염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)이 간을 포함한 전신에서 염증 반응을 야기시키게 되며 이때 종양괴사인자- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)나 인터루킨-1 β , (interleukin-1 β , IL-1 β) 같은 전염증성 사이토카인이 담즙산 전달 물질의 전사를 억제하는 것으로 알려져 있다.[35] 또한 세균의 지질다당류(bacterial lipopolysaccharide)는 Toll유사수용체4 (Toll-like receptor4, TLR4)를 통해 간성상세포(hepatic stellate cells)를 활성화시켜 간의 염증 및 섬유화를 촉진하게 된다.[36]

8. 경장영양의 결핍(lack of enteral nutrition)

비 경장 영양 관련 간질환은 경장영양의 결핍 자체에 의해서도 일어나게 된다. 금식 상태에서는 콜레시스토키닌(cholecystokinin), 가스트린(gastrin), 펩타이드YY (peptide YY) 등 다양한 소화관 호르몬(gastrointestinal hormone)이 감소하게 되는데 이러한 소화관 호르몬들은 장운동을 유지 시키고 담낭의 수축 및 담즙 분비를 촉진하는 역할을 하기 때문에 금식시 담즙 정체를 유발시키고 간질환을 야기시킬 수 있다. 또한 소화관 호르몬의 감소는 장운동의 감소로 이어져 장점막의 위축 및 장내 세균 증식을 유발하며 이로 인해 패혈증의 가능성이 높아지게 된다.

9. 치료

지금까지 많은 비 경장 영양 관련 간질환 치료 방법에 대한 많은 시도들이 있었으나 최선의 치료법은 비 경장 영양을 중단하고 경장 영양을 시작하는 것이 최선의 치료 방법이다. 하지만 비 경장 영양을 계속 시행해야 할 때는 위험인자를 최소화 하는 것이 필요하다. 패혈증, 중심 정맥 카테터 관련 감염등을 예방하기 위해 카테터 삽입시 멸균 상태를 유지하는 것이 좋으며 적절한 균 배양 등을 통해 경험적 항생제를 적절히 사용해야 한다.[37,38] 장기능 이상으로 경장 영양을 시행 할 수 없는 상태에서 심각한 비 경장 영양 관련 간질환으로 인한 사망을 막을 수 있는 방법으로 장과 함께 간이식을 시행하는 방법을

생각할 수 있다.[39] 또한 비 경장 영양 관련 간질환시 간장제, 특히 우루소디옥시콜린 산(ursodeoxycholic acid)의 사용이 도움이 된다는 보고도 있지만,[40] 효과가 없다는 보고도 있어 주의깊게 사용하여야 한다.[41]

10. 비 경장 영양 교대법(cyclic PN)

비 경장 영양 교대법은 비 경장 영양을 24시간 계속 투여하지 않고 하루 중 일정 시간 동안 중단하는 방법으로 저혈당의 발생 가능성 때문에 주의 깊게 교대법을 실시하여야 한다. 교대법은 비 경장 영양 관련 간질환의 발생 및 정도를 줄이기 위해 비 경장 영양을 시작한 초기부터 고려되어왔다.[42] 비 경장 영양 교대법의 효과에 대해서는 논란이 있어왔다. 초기 연구에서는 교대법이 효과적이라는 보고가 주로 있었으나,[43,44] 출생체중 1250 g 이하의 미숙아 35명을 대상으로 한 Salvador 등[45]의 전향적 무작위 연구에서는 기존 지속 주입 대상군에서 지방은 6시간 동안 중단, 아미노산과 텍스트로스는 24시간 지속 주입하였으며 비교군인 교대법 환자에서는 지방 6시간 중단, 아미노산 4시간 중단, 텍스트로스 지속 주입하여 비교했을 때 두군간의 비 경장 영양 관련 간질환 발생 차이를 보지 못하였다. 하지만 이와 대조적으로 예방적으로 교대법을 사용시 간질환의 발생율을 낮추고 발생 시기를 늦출 수 있다는 연구 결과도 보고 되고 있다.[46,47] Nghiem-Rao 등[46]의 2 kg 이상의 43명의 신생아를 대상으로 한 후향적 연구에서는 비 경장 영양 지속 주입후 매일 2시간씩 중단시간을 늘려 최종 18시간 동안만 비 경장 영양을 공급했었다. 이중 초기부터 예방적으로 교대법으로 이행한 23명과 직접 빌리루빈 수치가 2 mg/dl 이상 증가한 후 치료목적으로 교대법으로 이행한 20명을 비교하였을 때 예방적으로 교대법을 사용한 군에서 빌리루빈 혈증 발생을 및 최대 직접 빌리루빈 수치, 최종 직접 빌리루빈 수치가 통계학적으로 의미있게 낮게 나타남을 보고 하였으며, Hwang 등[47]의 성인 65명을 대상으로 한 연구에서는 교대법 환자에서 12시간 동안 비 경장 영양 투여를 중단하였으며 지속투입한 군과 총 빌리루빈 수치가 각각 5 mg%, 10 mg%, 20 mg%에서 교대법을 시행한 군들을 비교하였을 때, 총 빌리루빈 수치가 10 mg%에서 교대법을 시행한 군에서는 통계학적 차이가 없었으나, 총 빌리루빈 수치가 5 mg%일 때 교대법을 시행한 군에서 지속 투여 군보다 총 빌리루빈 및 직접 빌리루빈 수치가 낮게 유지 됨을 보고하였다.

11. ω -3 고도 불포화 지방산(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)

비 경장 영양내 지질 유제는 필수 지방산의 공급과 비 단백질 칼로리의 주요 공급원으로서 1960년대부터 사용되어 왔다.[48,49] 비 경장 영양내 지질 유제는 호흡 및 대사 스트레스를 줄여줄 뿐만 아니라 간내 지방의 침착도 방지한다. 또한 지질 유제가 탄수화물이나 단백질보다 무게당 고용량의 에너지를 가지고 있어 비 경장 영양의 수액 총량을 줄여주어 수액과 공급의 위험을 줄여준다.[50] 비 경장 영양내 지질 유제는 초기에는 목화씨에서 추출한 지질 유제를 사용하였으나 지방 색전, 저혈압, 호흡곤란, 구토, 발열등의 부작용으로 대두에서 추출한 지질 유제를 사용하기 시작하였다.[51] 대두에서 추출한 지질 유제는 안정성이 입증되었고 필수 지방산이 풍부하다는 장점이 있지만,[23] ω -6 고도 불포화 지방산이 많이 함유되어 있어 세포 면역 체계에 영향을 미치고 담즙의 분비를 억제시켜 비 경장 영양 관련 간질환을 일으키는 원인으로 밝혀지고 있다.[52-54] 하지만, ω -6 고도 불포화 지방산과는 달리 생선에 많이 있는 지방산인 ω -3 고도 불포화 지방산은 대두에 있는 염증성 아이코사노이드(eicosanoids) 및 류코트리엔(leukotriene)의 순환을 경쟁적으로 감소시킴으로써 면역 조절의 기능을 하게 된다.[55] 간질환에서 ω -3 고도 불포화 지방산의 효과는 대한 몇차례 동물 실험을 통해 밝혀져 있다. Alwayn 등[56]은 비알콜성 지방간 생쥐 모델에서 경장 영양 및 비 경장 영양시 ω -3 고도 불포화 지방산을 추가하였을 때 의미있는 지방간의 감소를 보고하였다. 또한 담관 결찰을 통해 간질환을 유발한 생쥐 실험에서는 ω -6 고도 불포화 지방산을 투여한 군과 ω -3 고도 불포화 지방산을 투여한 군을 비교 하였을 때 ω -3 고도 불포화 지방산을 투여한 군에서 조직학적 검사상 간 보호 기능이 나타나는 경향을 보였다.[57]

ω -3 고도 불포화 지방산이 비 경장 영양 관련 간질환에 도움이 될 수 있다는 최초의 보고는 2005년 보스턴 어린이 병원에서 골수 이식후 위장관 출혈이 있던 17세 환아가 대두 지질 유제에 알러지 반응을 일으켜 대신 어유 지질 유제를 사용했던 경우로 대두 지질 유제와 달리 어유 지질 유제 사용시 간 기능 검사에서 빌리루빈 및 아스파르테이트 아미노전달효소, 알라닌 아미노전달효소가 감소되는 것을 관찰하였던 보고이다.[58] 그 후 같은 기관에서 2004년부터 2006년까지 어유 추출 지질 유제를 사용한 비 경장 영양을 30일 이상 12시간 교대요법으로 투여받는 도중 직접 빌리루빈 수치가 2 mg/dl 이상 증가되었

던 18명의 환자와 1986년부터 1996년까지 대두 추출 지질 유제를 90일 이상 24시간 지속 사용중 두번 이상 직접 빌리루빈 수치가 2 mg/dl 이상이었던 21명의 환자를 비교한 연구가 발표되었다.[59] 이 연구 결과 어유 추출 지질 유제를 사용한 군은 9.4주 후에 직접 빌리루빈 수치가 정상화 된 반면 대두 추출 유제를 사용한 경우 44.1주후에 직접 빌리루빈 수치가 정상화 되어 통계적으로 의미 있는 차이를 보였으며, 어유 추출 유제를 사용한 군에서는 2명이 사망하였으나 대두 추출 유제를 사용한 군에서는 7명이 사망하고 2명이 간이식 받은 것으로 보고 되었다. 이 연구는 연구군이 작고 교대법 처치에 차이가 있었으며 치료받은 시기가 많이 차이나는 단점이 있었다. 유럽에서 시행된 흉부나 복부 수술을 받은 199명의 환자를 대상으로 한 다기관 전향적 이중 맹검 무작위 연구에서 수술후 ω -3 고도 불포화 지방산을 첨가한 SMOFlipid 제품을 사용한 군과 대두 추출 유제를 사용한 Lipoventos 제품을 사용한 군을 비교하였을 때 SMOFlipid군에서 5일이라는 짧은 기간을 사용했음에도 불구하고 총 빌리루빈 수치를 포함한 간 기능 검사 수치가가 lipoventos군에 비해 낮게 유지됨을 보고하였다.[60] 하지만 이 연구 역시 SMOFlipid 내에 알파 토크페롤 및 4가지의 지질 유제(soybean oil, medium chain fatty triglycerides, olive oil, and fish oil)를 혼합하여 제조하였기 때문에 이러한 효과가 ω -3 고도 불포화 지방산에 의한 것으로 단정하기에는 문제가 있다.

결론

지금까지 비 경장 영양시 간질환에 관련된 많은 연구들을 살펴보았다. 비 경장 영양 관련 간질환은 장기간 비 경장 영양을 공급 받는 환자의 생명을 위협할 수 있는 질환으로 발생 빈도 또한 높다. 비 경장 영양 관련 간질환의 원인으로 비 경장 영양에 포함된 지질 유제가 중요한 역할을 하는점이 일부 밝혀지고 있지만 비 경장 영양 관련 간질환에 대한 더욱 폭 넓은 이해를 위해 많은 연구가 필요하다. 또한 비 경장 영양 관련 간질환의 치료를 위해 비 경장 영양 교대법 및 대두 추출 지질 유제를 줄이고 어유 추출 지질 유제를 사용하는 방법이 비 경장 영양 간질환 환자의 치료법으로 연구되고 있으나 그 효과 및 역학에 대해서는 추가적인 연구가 필요한 상태이다. 현재 비 경장 영양 관련 간질환을 극복하기 위해서는 경장 영양을 시작하고 비 경장 영양을 중단하는 것이 최선의 치료로 받아들여지고있다.

REFERENCES

- Filler RM, Eraklis AJ, Rubin VG, Das JB. Long-term total parenteral nutrition in infants. *N Engl J Med* 1969;281:589-94.
- Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE. Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery* 1968;64:134-42.
- Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F; ESPEN. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: surgery. *Clin Nutr* 2009;28:378-86.
- Peden VH, Witzleben CL, Skelton MA. Total parenteral nutrition. *J Pediatr* 1971;78:180-1.
- Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology* 2006;130(2 Suppl 1):S70-7.
- Calkins KL, DeBarber A, Steiner RD, Flores MJ, Grogan TR, Henning SM, et al. Intravenous fish oil and pediatric intestinal failure-associated liver disease: changes in plasma phytosterols, cytokines, and bile acids and erythrocyte fatty acids. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017. doi: 10.1177/0148607117709196. [In press]
- Kim AY, Lim RK, Han YM, Park KH, Byun SY. Parenteral nutrition-associated cholestasis in very low birth weight infants: a single center experience. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2016;19:61-70.
- Puder M, Valim C, Meisel JA, Le HD, de Meijer VE, Robinson EM, et al. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Ann Surg* 2009;250:395-402.
- Tillman EM. Review and clinical update on parenteral nutrition-associated liver disease. *Nutr Clin Pract* 2013;28:30-9.
- Nandivada P, Fell GL, Gura KM, Puder M. Lipid emulsions in the treatment and prevention of parenteral nutrition-associated liver disease in infants and children. *Am J Clin Nutr* 2016;103:629S-34S.
- Slicker J, Vermilyea S. Pediatric parenteral nutrition: putting the microscope on macronutrients and micronutrients. *Nutr Clin Pract* 2009;24:481-6.
- Xu Z, Li Y, Wang J, Wu B, Li J. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids to reverse biopsy-proven parenteral nutrition-associated liver disease in adults. *Clin Nutr* 2012;31:217-23.
- Fitzgibbons SC, Jones BA, Hull MA, Zurakowski D, Duro D, Duggan C, et al. Relationship between biopsy-proven parenteral nutrition-associated liver fibrosis and biochemical cholestasis in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 2010;45:95-9; discussion 99.
- Nanji AA, Anderson FH. Sensitivity and specificity of liver function tests in the detection of parenteral nutrition-associated cholestasis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1985;9:307-8.
- Freund HR. Abnormalities of liver function and hepatic damage associated with total parenteral nutrition. *Nutrition* 1991;7:1-5; discussion 5-6.
- Badia-Tahull MB, Llop-Talaveron J, Leiva-Badosa E. Impact of intravenous lipid emulsions on liver function tests: contribution of parenteral fish oil. *Nutrition* 2015;31:1109-16.
- Angelico M, Della Guardia P. Review article: hepatobiliary complications associated with total parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14 Suppl 2:54-7.
- Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL, Donnelly WH, Eitzman DV. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics* 1979;64:342-7.
- Shin JI, Namgung R, Park MS, Lee C. Could lipid infusion be a risk for parenteral nutrition-associated cholestasis in low birth weight neonates? *Eur J Pediatr* 2008;167:197-202.
- Steinbach M, Clark RH, Kelleher AS, Flores C, White R, Chace DH, et al. Demographic and nutritional factors associated with prolonged cholestatic jaundice in the premature infant. *J Perinatol* 2008;28:129-35.
- Merritt RJ. Cholestasis associated with total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:9-22.
- Degott C, Messing B, Moreau D, Chazouillères O, Paris R, Colombel JF, et al. Liver phospholipidosis induced by parenteral nutrition: histologic, histochemical, and ultrastructural investigations. *Gastroenterology* 1988;95:183-91.
- Wanten GJ, Calder PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1171-84.
- Diamond IR, de Silva NT, Tomlinson GA, Pencharz PB, Feldman BM, Moore AM, et al. The role of parenteral lipids in the development of advanced intestinal failure-associated liver disease in infants: a multiple-variable analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35:596-602.
- Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med* 2000;132:525-32.
- Meisel JA, Le HD, de Meijer VE, Nose V, Gura KM, Mulkern RV, et al. Comparison of 5 intravenous lipid emulsions and their effects on hepatic steatosis in a murine model. *J Pediatr Surg* 2011;46:666-73.
- Buchman AL, Moukartzel A, Jenden DJ, Roch M, Rice K, Ament ME. Low plasma free choline is prevalent in patients receiving long term parenteral nutrition and is associated with hepatic aminotransferase abnormalities. *Clin Nutr* 1993;12:33-7.
- Chawla RK, Berry CJ, Kutner MH, Rudman D. Plasma concentrations of transsulfuration pathway products during nasoenteral and intravenous hyperalimentation of malnourished patients. *Am J Clin Nutr* 1985;42:577-84.
- Buchman AL, Ament ME, Sohler M, Dubin M, Jenden DJ, Roch M, et al. Choline deficiency causes reversible hepatic abnormalities in patients receiving parenteral nutrition: proof of a human choline requirement: a placebo-controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001;25:260-8.
- Viña J, Vento M, Garcia-Sala F, Puertes IR, Gascó E, Sastre J, et al. L-cysteine and glutathione metabolism are impaired in premature infants due to cystathionase deficiency. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1067-9.
- Guertin F, Roy CC, Lepage G, Perea A, Giguère R, Yousef I, et al. Effect of taurine on total parenteral nutrition-associated cholestasis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991;15:247-51.
- Spencer AU, Yu S, Tracy TF, Aouthmany MM, Llanos A, Brown MB, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: multivariate analysis of the potential protective effect of taurine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005;29:337-43; discussion 343-4.
- Verstraete EH, De Coen K, Vogelaers D, Blot S. Risk factors for health care-associated sepsis in critically ill neonates stratified by birth weight. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1180-6.
- Fan HB, Yang DL, Chen AS, Li Z, Xu LT, Ma XJ, et al. Sepsis-associated cholestasis in adult patients: a prospective study. *Am J Med Sci* 2013;346:462-6.
- Fuchs M, Sanyal AJ. Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis* 2008;12:151-72, ix.
- Paik YH, Schwabe RF, Bataller R, Russo MP, Jobin C, Brenner DA. Toll-like receptor 4 mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2003;37:1043-55.
- Lambert JR, Thomas SM. Metronidazole prevention of serum liver enzyme abnormalities during total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1985;9:501-3.
- Kaufman SS. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease in children. *Pediatr Transplant* 2002;6:37-42.
- Fishbein TM. Intestinal transplantation. *N Engl J Med* 2009;361:998-1008.
- Arslanoglu S, Moro GE, Tauschel HD, Boehm G. Ursodeoxycholic acid treatment in preterm infants: a pilot study for the prevention of cholestasis associated with total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:228-31.

41. Heubi JE, Wiechmann DA, Creutzinger V, Setchell KD, Squires R Jr, Couser R, et al. Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) in the prevention of total parenteral nutrition-associated liver disease. *J Pediatr* 2002;141:237-42.
42. Scribner BH, Cole JJ, Christopher TG, Vizzo JE, Atkins RC, Blagg CR. Long-term total parenteral nutrition. The concept of an artificial gut. *JAMA* 1970;212:457-63.
43. Collier S, Crough J, Hendricks K, Caballero B. Use of cyclic parenteral nutrition in infants less than 6 months of age. *Nutr Clin Pract* 1994;9:65-8.
44. Maini B, Blackburn GL, Bistran BR, Flatt JP, Page JG, Bothe A, et al. Cyclic hyperalimentation: an optimal technique for preservation of visceral protein. *J Surg Res* 1976;20:515-25.
45. Salvador A, Janeczko M, Porat R, Sekhon R, Moewes A, Schutzman D. Randomized controlled trial of early parenteral nutrition cycling to prevent cholestasis in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2012;161:229-33.e1.
46. Nghiem-Rao TH, Cassidy LD, Polzin EM, Calkins CM, Arca MJ, Goday PS. Risks and benefits of prophylactic cyclic parenteral nutrition in surgical neonates. *Nutr Clin Pract* 2013;28:745-52.
47. Hwang TL, Lue MC, Chen LL. Early use of cyclic TPN prevents further deterioration of liver functions for the TPN patients with impaired liver function. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1347-50.
48. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M; ESPEN. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr* 2009;28:365-77.
49. Calder PC, Jensen GL, Koletzko BV, Singer P, Wanten GJ. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions. *Intensive Care Med* 2010;36:735-49.
50. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Sacks G, et al. Safe practices for parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004;28:S39-70.
51. Adolph M. Lipid emulsions in parenteral nutrition. *Ann Nutr Metab* 1999;43:1-13.
52. Kusters A, Karpen SJ. The role of inflammation in cholestasis: clinical and basic aspects. *Semin Liver Dis* 2010;30:186-94.
53. Beckh K, Kneip S, Arnold R. Direct regulation of bile secretion by prostaglandins in perfused rat liver. *Hepatology* 1994;19:1208-13.
54. Lauriti G, Zani A, Aufieri R, Cananzi M, Chiesa PL, Eaton S, et al. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: a systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38:70-85.
55. Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2006;83(6 Suppl):1467S-76S.
56. Alwayn IP, Gura K, Nosé V, Zausche B, Javid P, Garza J, et al. Omega-3 fatty acid supplementation prevents hepatic steatosis in a murine model of nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Res* 2005;57:445-52.
57. Lee S, Kim S, Le HD, Meisel J, Strijbosch RA, Nose V, et al. Reduction of hepatocellular injury after common bile duct ligation using omega-3 fatty acids. *J Pediatr Surg* 2008;43:2010-5.
58. Gura KM, Parsons SK, Bechard LJ, Henderson T, Dorsey M, Phipatanakul W, et al. Use of a fish oil-based lipid emulsion to treat essential fatty acid deficiency in a soy allergic patient receiving parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2005;24:839-47.
59. Gura KM, Lee S, Valim C, Zhou J, Kim S, Modi BP, et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics* 2008;121:e678-86.
60. Mertes N, Grimm H, Fürst P, Stehle P. Safety and efficacy of a new parenteral lipid emulsion (SMOFlipid) in surgical patients: a randomized, double-blind, multicenter study. *Ann Nutr Metab* 2006;50:253-9.